

# クローン病自然発症モデルマウスSAMP1/YitFc回腸炎の遺伝解析

著者	菅原 和彦
号	3367
発行年	2005
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/22993">http://hdl.handle.net/10097/22993</a>

氏 名（本籍）                    <sup>すが</sup>菅                    <sup>わら</sup>原                    <sup>かず</sup>和                    <sup>ひこ</sup>彦

学 位 の 種 類                    博                    士                    （ 医                    学 ）

学 位 記 番 号                    医                    第                    3                    3                    6                    7                    号

学位授与年月日                    平 成 17 年 9 月 14 日

学位授与の条件                    学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴                    昭 和 63 年 3 月 20 日  
信州大学医学部 卒業

学 位 論 文 題 目                    クローン病自然発症モデルマウス  
SAMP 1/YitFc 回腸炎の遺伝解析

（主 査）

論 文 審 査 委 員                    教授 下瀬川                    徹                    教授 佐々木                    巖

教授 永 富 良 一

## 論文内容要旨

クローン病自然発症モデルマウス SAMP1/YitFc の回腸炎にかかわる遺伝子を検索するため SAMP1/Yit 及び SAMP1/YitFc マウスと C57BL/6J (B6) 及び AKR/J (AKR) を交配させ、それぞれの遺伝的解析を行った。

(B6 x SAMP1/Yit)F<sub>2</sub> マウスの QTL 解析により第 9 染色体上の AKR 由来領域に優性の感受性遺伝子座が認められた。第 6 染色体および第 X 染色体上にも遺伝子座の可能性が認められた。発現解析により第 9 染色体上の候補領域にある IL10 受容体  $\alpha$  と IL18 は有望な候補遺伝子であった。

(B6 x SAMP1/YitFc) 戻し交配マウスの解析により、第 8 染色体および X 染色体上に劣性の感受性遺伝子座が認められた。第 8 染色体の領域近傍にはクローン病で重要な候補遺伝子である *Nod2* があるが、塩基配列解析により候補遺伝子としては否定的であった。

(AKR x SAMP1/YitFc) 戻し交配マウスの解析により、第 6 染色体上に優性抑制の感受性遺伝子座が認められた。この領域の Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (*Ppar $\gamma$* ) はその機能により極めて有望な候補遺伝子であり、このことは塩基配列解析、発現解析で確認された。*Ppar $\gamma$*  発現における SAMP1/YitFc マウスとドナーマウス系統との主な違いは小腸腺窩上皮にあり、回腸炎を持ったマウスに *Ppar $\gamma$*  アゴニストを投与すると炎症は抑制された。稀な *PPAR $\gamma$*  の変異は人のクローン病とも明らかに関連を持っていた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

クローン病（CD）はその発症に食事や腸内細菌などの生活環境要因及び遺伝的要因が関係していると考えられている。近年 CD の候補遺伝子として *Nod2* が同定されたが、他の CD 関連遺伝子のマッピングを直接に行うことは難しい。このため、動物モデルが候補遺伝子のマッピングに有効と考えられるが、回腸炎を自然発症する動物モデルは稀である。

SAMP1/Yit 及び SAMP1/YitFc マウス（SAMP1）は全例 CD 類似の回腸炎を自然発症する。炎症性腸疾患の他の動物モデルとは異なり、その発症には薬物の投与や遺伝子操作は必要でない。このマウスの遺伝的解析を行うことにより、CD の原因遺伝子の解析を行うことが可能と考えられる。

C57BL/6J マウス（B6）との交配による F1 マウスの解析により SAMP1 の回腸炎には優性及び劣性感受性遺伝子の関与が考えられた。また、回腸炎はドナーである AKR/J マウス（AKR）には認められず、AKR との交配により完全に抑制されたことにより、AKR 由来の抑制遺伝子の存在も考えられた。

次に、SAMP1 と B6 及び AKR とを交配して得られた F2 及び戻し交配マウスに関してマイクロサテライトマーカーを用いて QTL（Quantitative trait locus）解析を行った。感受性遺伝子を同定するため、候補遺伝子の塩基配列を決定し、各々のマウス間の変異を用いて QTL 解析を行い、候補遺伝子の発現解析、*in vivo* における機能解析を行った。マウスと人との相同性に基づいた候補遺伝子の人での関連解析も行った。

（B6×SAMP1）F2 マウスの解析により第 9 染色体に優性感受性領域が認められた。その領域には IL10 受容体  $\alpha$  と IL18 が存在し、塩基配列解析、発現解析により有望な候補遺伝子と考えられた。

（B6×SAMP1）戻し交配マウスの解析により第 8 及び X 染色体に劣性感受性領域が認められた。この領域近傍には CD で重要な候補遺伝子である *Nod2* が存在したが、塩基配列解析により候補遺伝子としては否定的であった。

（AKR×SAMP1）戻し交配マウスの解析により第 6 染色体に優性抑制感受性領域が認められた。この領域の Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ （*Ppar $\gamma$* ）はその機能により極めて有望な候補遺伝子であり、このことは塩基配列解析、発現解析で確認された。小腸腺窩上皮における *Ppar $\gamma$*  発現は SAMP1 と AKR とでは異なり、回腸炎のあるマウスに *Ppar $\gamma$*  アゴニストを投与すると炎症は抑制された。稀な *PPAR $\gamma$*  の変異は人 CD とも明らかに関連を持っていた。

本論文は第一次審査にて指摘された不備が適切に修正されており、研究内容が世界のトップジャーナルに掲載され、十分な評価が得られている。審査の結果、本論文内容が十分学位に値することが確認された。